

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09372

研究課題名(和文) 脂質応答性リンパ球の制御によるIBD新規治療法の開発

研究課題名(英文) Regulation of lipid-reactive lymphocytes for IBD treatment

研究代表者

藤井 俊光 (FUJII, Toshimitsu)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30547451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は申請者がこれまで見出してきた「食餌あるいは腸内細菌由来の脂質抗原と腸管上皮細胞の機構の調節がIBDの治療に繋がる」という独自の概念や知見を基盤として、腸管上皮細胞における脂質抗原提示の調節による脂質応答性リンパ球制御の可能性について追及している。その結果、当該研究期間に得られた成果から、生理的な条件下における腸上皮細胞株による脂質抗原の代謝などの機能をex vivoで詳細に解析できる実験系を樹立することが出来た。またこうした上皮細胞が脂質応答性リンパ球の活性に関与することが示唆された。この機構を明らかにすることで、IBDに対する新規治療法開発の基盤に繋げることができると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患(IBD)の新規治療法開発を困難にしている理由は、腸管の免疫調節機構が未だ不明確であることにある。本研究の意義は腸管の粘膜免疫応答に関する研究を展開してきた申請者らが、マウス腸管組織由来の上皮細胞初代培養技術を応用しつつ腸管特有の免疫調節機構を繙くことで、これまで実現し得なかった「脂質に対する粘膜免疫応答」の機能解析に向けた技術基盤を樹立するという免疫学的貢献ばかりでなく、IBDにおける腸管粘膜傷害に対するその特異的な免疫調節異常を標的とした新規細胞治療、分子治療開発へ向けた理論、技術基盤の創出に発展するものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by unrestrained lymphocyte activation that results in the production of a variety of pro-inflammatory cytokines as well as other mediators. Understanding the mechanisms of lymphocyte regulation is therefore of significant importance in the study of dysregulated mucosal inflammation such as IBD. Associated with this, several studies have revealed the importance of lipid-reactive lymphocyte populations, such as natural killer T cells, in IBD pathology. In this regards, we were able to observe ex vivo activities where proliferation of these lymphocytes can be modulated by intestinal epithelial cells derived from mouse tissues. Defining the physiological mechanisms of intestinal epithelial cells will lead to a significant understanding of the manner in which manipulation of lipid-reactive lymphocyte function may provide insights into novel therapeutic methods for the treatment of IBD.

研究分野：医歯薬学(内科系臨床医学)

キーワード：免疫 腸管免疫 消化器病学 炎症性腸疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎とクローン病は原因不明の難治性の炎症性腸疾患(IBD)であり、近年本邦で急増している。若年で発症し生涯に亘り再燃と寛解を繰り返し、様々な合併症などの弊害を起こしていることから、既存のものより病態特異性に着目した新規治療法の開発が必須である。すなわち、腸管における特殊な免疫応答に着目し、その視点から腸管特異的な炎症誘発機構の制御を行わなければならない。

## 2. 研究の目的

本申請研究は申請者らがこれまで見出してきた「食餌や腸内細菌由来の脂質抗原と腸管上皮細胞における CD1d 発現に着目し、この機構の調節が IBD の治療に繋がる」という独自の概念や知見を基盤として、腸上皮細胞における脂質抗原提示の調節による脂質応答性リンパ球制御の可能性について追及しつつ、IBD に対する新規治療法開発の基盤樹立を目指すことを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では研究代表者の藤井俊光が中心となり、スタッフ(永石宇司、渡辺守)、大学院生、技術補佐員などの研究協力者と共に以下の各研究項目を効率的に遂行した。

(1)腸上皮細胞における脂質抗原提示調節の基礎解析 腸上皮細胞に対するMTP阻害剤のCD1d機能調節の解析 MTP阻害剤のin vivoにおけるCD1d/脂質応答性リンパ球機能調節の解析 腸上皮細胞におけるMTP遺伝子発現抑制による細胞機能への影響の解析 腸上皮特異的なMTP欠損モデルの作製とその解析、およびMTP遺伝子治療の検討

(2)腸上皮細胞初代培養系を応用した細胞治療の理論基盤樹立 腸上皮細胞を用いたMTP/CD1d関連遺伝子の網羅的解析 実験腸炎モデルによる治療標的関連遺伝子の選択

## 4. 研究成果

本研究は申請者が独自に研究を展開してきた腸管上皮細胞における脂質応答性リンパ球の制御機構に着目し、腸管粘膜におけるこの機構の調節がIBDの治療に繋がる可能性を追求している。その結果、本研究では当該研究期間に以下のような成果が得られた。

(1)マウス腸上皮細胞株を阻害剤の存在下で培養し、継代を継続できる条件を見出した。(2)ウイルスベクター-GFP-RVおよびDsRed-RVによってこれらの腸上皮細胞株におけるMTPの発現抑制を誘導した上で、同様に継代を継続できる条件を見出した。(3)その条件下においては、対照群と比較して細胞表面におけるCD1dの発現低下がみられることを共焦点顕微鏡で確認した。(4)一方、これらの培養腸上皮細胞株に対する阻害剤の影響、あるいはレトロウイルスベクター自体の感染やshRNAによるMTP遺伝子の発現抑制は、細胞の増殖やviabilityに影響を与えないことが確認された。(5)ウイルスベクター-GFP-RVおよびDsRed-RVによってマウス腸上皮細胞株におけるMTPの発現抑制を誘導した上で、阻害剤の存在下で培養、継代を継続できる条件を見出した。(6)免疫沈降法などの生化学的解析結果から、MTPとCD1dの間には生化学的会合が見られることが明らかとなった。(7)一方、これらの培養腸上皮細胞株と脂質応答性リンパ球株との混合培養をおこなった結果、リンパ球の細胞増殖がMTPの発現に依存して促進されることが確認された。(8)マウス腸管組織から単離した腸管上皮細胞を初代培養し、ここに同様のウイルスベクター-GFP-RVおよびDsRed-RV、また阻害剤を使用する実験系を樹立させることを試みたが、これらの同時使用は困難であった。(9)しかし予定の計画に追加して、代替策としてマウス腸管組織から上皮細胞株を樹立し、共焦点顕微鏡下でCD1dの発現、小胞体、リソソームなどの観察を行うことは可能であった。(10)またマウスから単離した脂質応答性リンパ球を前述した上皮細胞株と共培養する条件を見出した。(11)さらにこの混合培養によって培養上清中のサイトカイン産生を測定できることが確認された。

これらの研究成果から、腸上皮細胞による脂質応答性リンパ球の制御機能を上記の条件下における in vitro や、より生理的な ex vivo で詳細に解析できる可能性が保証され、またそれらの条件下における免疫学的解析が可能であることが示唆された。さらに現在、これらの細胞を用いた生化学的解析や機能的解析にむけて、その条件検討を進めている。また、in vivo 実験系では遺伝子改変動物における疾患モデルの誘導とその臨床および病理学的解析、フローサイトメトリー、サイトカイン測定、また免疫組織染色などを現

在試みている。今後はこの機構を介した腸管粘膜の免疫調節メカニズムを追求することによって、IBD に対する新規治療法開発の基盤に繋げることができると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kento Takenaka , Kazuo Ohtsuka , Toshimitsu Fujii , Mariko Negi , Kohei Suzuki , Hiromichi Shimizu , Shiori Oshima , Shintaro Akiyama , Maiko Motobayashi , Masakazu Nagahori , Eiko Saito , Katsuyoshi Matsuoka , Mamoru Watanabe	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Development and validation of a deep neural network for accurate evaluation of endoscopic images from patients with ulcerative colitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.02.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuria Takei, Yasuhiro Nemoto, Ryo Morikawa, Shohei Tanaka, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe.	4. 巻 523
2. 論文標題 CD8 + T cells show amoeboid shape and frequent morphological change in vitro, and localize to small intestinal intraepithelial region in vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 328-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shohei Tanaka, Yasuhiro Nemoto, Yuria Takei, Ryo Morikawa, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Susanne Stutte, Mamoru Watanabe. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage.	4. 巻 522
2. 論文標題 High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 971-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kana Otsubo, Chiaki Maeyashiki, Yoichi Nibe, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Hiroki Matsuda, Masanori Kobayashi, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, et al.	4. 巻 594
2. 論文標題 Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1586-1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13748.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Kohei Suzuki, Ryosuke Fukuyo, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Kengo Takeuchi, Kouhei Yamamoto, Ayako Arai, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe.	4. 巻 12
2. 論文標題 Indolent T cell lymphoproliferative disorder with villous atrophy in small intestine diagnosed by single-balloon enteroscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 434-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-019-00971-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Maiko Motobayashi, Shuji Hibiya, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Mamoru Watanabe, Kazuo Ohtsuka	4. 巻 18
2. 論文標題 Small bowel healing detected by endoscopy in patients with Crohn's disease after treatment with antibodies against tumor necrosis factor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1545-1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2019.08.024.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshio Kitazume, Tomoyuki Fujioka, Kento Takenaka, Jun Oyama, Kazuo Ohtsuka, Toshimitsu Fujii, Ukihide Tateishi	4. 巻 212
2. 論文標題 Crohn disease: a 5-Point MR enterocolonography classification using enteroscopic findings.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AJR Am J Roentgenol.	6. 最初と最後の頁 67-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.17.18897.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maiko Motobayashi, Katsuyoshi Matsuoka, Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Fumihiko Iwamoto, Kiichiro Tsuchiya, Mariko Negi, Yoshinobu Eishi, Mamoru Watanabe	4. 巻 34
2. 論文標題 Predictors of mucosal healing during induction therapy in patients with acute moderate-to-severe ulcerative colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1004-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14565.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki Tanaka Noriko Kamata Akihiro Yamada Katsuya Endo Toshimitsu Fujii Takuya Yoshino Takeshi Sugaya Yoko Yokoyama Shigeki Bamba Junji Umeno Yuka Yanai Manabu Ishii Takaaki Kawaguchi Shinichiro Shinzaki Yosuke Toya Taku Kobayashi Masanori Nojima Toshifumi Hibi The ADJUST study group.	4. 巻 33
2. 論文標題 Long term retention of adalimumab treatment and associated prognostic factors for 1189 patients with Crohn's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1031-1038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fumihiko Iwamoto Katsuyoshi Matsuoka Maiko Motobayashi Kento Takenaka Toru Kuno Keisuke Tanaka Yuya Tsukui Shoji Kobayashi Takashi Yoshida Toshimitsu Fujii Eiko Saito Tatsuya Yamaguchi Masakazu Nagahori Tadashi Sato Kazuo Ohtsuka Nobuyuki Enomoto Mamoru Watanabe	4. 巻 33
2. 論文標題 Prediction of disease activity of Crohn's disease through fecal calprotectin evaluated by balloon assisted endoscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1984-1989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinichiro Shinzaki, Toshimitsu Fujii, Shigeki Bamba, Maiko Ogawa, et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Seven days triple therapy for eradication of Helicobacter pylori does not alter the disease activity of patients with inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intestinal Research.	6. 最初と最後の頁 609-618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2018.00044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Yoshida Noriko Kamata Akihiro Yamada Yoko Yokoyama Teppei Omori Toshimitsu Fujii Ryohei Hayashi Tetsu Kinjo Akira Matsui Norimasa Fukata Sakuma Takahashi Ryosuke Sakemi Noriyuki Ogata Shinya Ashizuka Shigeki Bamba Makoto Ooi Shuji Kanmura Katsuya Endo et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Risk Factors for Mortality in Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with Inflammatory Bowel Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflamm Intest Dis.	6. 最初と最後の頁 167-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Shigeru Oshima, Tetsuya Nakamura, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe	4. 巻 496
2. 論文標題 B cell activation in the cecal patches during the development of an experimental colitis model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 367 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.053.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Kimura M, Fujioka T, Watanabe M.	4. 巻 113
2. 論文標題 Utility of Magnetic Resonance Enterography For Small Bowel Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 283 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ajg.2017.464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi T, Hishida A, Tanaka H, Nuki Y, Bamba S, Yamada A, Fujii T, Shinzaki S, Yokoyama Y, Yoshida A, Ozeki K, Ashizuka S, Kamata N, Nanjo S, Kakimoto K, Nakamura M, Matsui A, Yamauchi R, Takahashi S, Tomizawa T, Yoshino T, Hibi T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Real-world Experience of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Internal Fistulas in Crohn's Disease: A Retrospective Multicenter Cohort Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Inflamm Bowel Dis.	6. 最初と最後の頁 2245 ~ 2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MIB.0000000000001276.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Fujioka T, Araki A, Watanabe M.	4. 巻 52
2. 論文標題 Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 879 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-016-1284-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama S, Fujii T, Matsuoka K, Ebana Y, Negi M, Takenaka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Isobe M, Watanabe M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1011 ~ 1017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.13640.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura	4. 巻 7
2. 論文標題 MKL1 expressed in macrophages contributes to the development of murine colitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13629-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoichi Nibe, Shigeru Oshima, Masanori Kobayashi, Chiaki Maeyashiki, Yu Matsuzawa, Kana Otsubo, Hiroki Matsuda, Emi Aonuma, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Shinichiro Nakada, Mamoru Watanabe	4. 巻 22
2. 論文標題 Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by p62/SQSTM1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Autophagy.	6. 最初と最後の頁 1-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2017.1407889.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤井俊光	4. 巻 12
2. 論文標題 【特集】IBD治療薬の最適化とは？ IBD治療におけるカルシニューリン阻害薬の最適化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IBD Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 藤井俊光、渡辺 守	4. 巻 21
2. 論文標題 【特集】クローン病の最新薬物療法 クローン病のステロイド治療 - プレドニゾロン、ブデソニドの使い方	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器の臨床	6. 最初と最後の頁 19～26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹中健人、大塚和朗、鈴木康平、勝倉暢洋、福田将義、藤井俊光、齊藤詠子、本林麻衣子、松岡克善、長堀正和、北詰良雄、藤岡友之、渡辺 守	4. 巻 53
2. 論文標題 小腸病変の評価法：内視鏡とほかのモダリティの比較	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 203～210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤井俊光、渡辺 守	4. 巻 3
2. 論文標題 特集 潰瘍性大腸炎 - 診断治療のアップデート 潰瘍性大腸炎の病因・疫学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 1～7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤井俊光	4. 巻 60
2. 論文標題 【特集】コモンな難病 炎症性腸疾患の薬物療法 IBD治療薬の選び方、使い方. 新規治療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊 薬事	6. 最初と最後の頁 58～65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 永石宇司、渡辺 守	4. 巻 261
2. 論文標題 IL-7 Biology- IL-7による腸管粘膜の免疫調節と大腸炎.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ.	6. 最初と最後の頁 1083 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 永石宇司	4. 巻 18
2. 論文標題 消化管病変の免疫応答制御に向けた新たな戦略.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 消化器と免疫 News letter.	6. 最初と最後の頁 2-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鬼沢道夫、永石宇司、浅川剛人、南館 愛、渡辺 守	4. 巻 68
2. 論文標題 クローン病感受性遺伝子 " TNFAIP3・XIAP遺伝子 " .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科.	6. 最初と最後の頁 351 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 27件)

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 B cell receptor signaling in lymphoid tissues may be regulated by CEACAM1.
3. 学会等名 European Crohn 's and Colitis Organization 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永石宇司、渡部太郎、渡辺 守.
2. 発表標題 IBDモデルにおける腸管二次リンパ組織の機能解析.
3. 学会等名 日本応用酵素協会「全身性炎症疾患の病因・病態に関する研究助成」 第9回研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Adachi, Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Mamoru Watanabe, Hajime Karasuyama, Soichiro Yoshikawa.
2. 発表標題 IgA-deficiency causes spontaneous enteritis.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Yudai Kojima, Taro Watabe, Shuang Wang, Michio Onizawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in the activated B cells may be regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本隆一、清水寛路、鈴木康平、高橋純一、川井麻央、平栗優衣、竹岡さや香、杉原ハディ優樹、永田紗矢香、竹中健人、齋藤詠子、福田将義、藤井俊光、長堀正和、油井史郎、土屋輝一郎、大塚和朗、渡辺 守
2. 発表標題 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する再生医療の開発.
3. 学会等名 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」令和元年度 第1回総会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2 . 発表標題 Analysis of ileocecal immune response in an animal model of colitis.
3 . 学会等名 International Congress of Mucosal Immunology 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2 . 発表標題 Analysis of APL expression in an animal model of chronic colitis.
3 . 学会等名 Federation of Clinical Immunology Societies 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2 . 発表標題 APL downregulation in an animal model of chronic colitis.
3 . 学会等名 Asian Organization of Crohn ' s and Colitis 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Toshimitsu Fujii, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Maiko Motobayashi, Shuji Hibiya, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Mamoru Watanabe
2 . 発表標題 Small bowel endoscopic healing of Crohn ' s disease treated with anti-TNF antibodies.
3 . 学会等名 Asian Organization of Crohn ' s and Colitis 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiko Saito, Kohei Suzuki, Shuuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Nobukatsu Horita, Hiromichi Shimizu, Michio Onizawa, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 The clinical efficacy of ustekinumab (UST) in patients with Crohn's disease (CD).
3. 学会等名 Asian Organization of Crohn's and Colitis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田将義、永石宇司、根木真理子、大塚和朗、渡辺 守。
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎罹患粘膜に発生した腫瘍性病変に対するESDの検討。
3. 学会等名 第108回日本消化器内視鏡学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田大貴、永石宇司、津川直也、小島裕大、渡部太郎、鈴木雅博、鬼沢道夫、細谷明德、Jose, Nisha、渡辺 守。
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルのT細胞におけるAPLの発現抑制。
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Daiki Yamada, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 APL expression is downregulated in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 European Crohn's and Colitis Organization (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田大貴、永石宇司、小島裕大、渡部太郎、津川直也、細谷明德、Jose, Nisha、鈴木雅博、鬼沢道夫、渡辺 守.
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルにおけるAPL発現の解析.
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部太郎、永石宇司、細谷明德、Jose, Nisha、津川直也、小島裕大、安達貴弘、渡辺 守.
2. 発表標題 intra-vital imagingによる実験腸炎モデル回盲部免疫応答の解析.
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Analysis of ileocecal immune response in an animal model of colitis using intra-vital imaging.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura
2. 発表標題 Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to the development of colitis.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Tsugawa, Yudai Kojima, Nisha Jose, Daiki Yamada, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe
2. 発表標題	Analysis of cecal immune response in a murine model of colitis using intravital imaging.
3. 学会等名	Federation of Clinical Immunology Societies 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura
2. 発表標題	Mice overexpressing MKL1 in macrophages are susceptible to DSS-induced colitis.
3. 学会等名	Federation of Clinical Immunology Societies 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura.
2. 発表標題	Overexpression of MKL1 in Macrophages leads to the development of murine colitis.
3. 学会等名	Mucosal Immunology Course and Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Yudai Kojima, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Daiki Yamada, Akinori Hosoya, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題	B cell-mediated ileocecal immune response is activated in the early phase of colitis development.
3. 学会等名	United European Gastroenterology Week 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Jianbo An, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Taeko K. Naruse, Mamoru Watanabe, Akinori Kimura.
2. 発表標題 Mice overexpressing MKL1 in macrophages experience fulminant colitis.
3. 学会等名 United European Gastroenterology Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yudai Kojima, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Daiki Yamada, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Downregulated APL expression in T cells in the setting of chronic colitis.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Yudai Kojima, Daiki Yamada, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Michio Onizawa, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 APL expression is downregulated in an animal model of chronic colitis.
3. 学会等名 European Crohn's and Colitis Organization 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津川直也、永石宇司、渡部太郎、Jose Nisha、小島裕大、山田大貴、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 5D intravital imagingによるIBDモデルにおける回盲部免疫応答の観察.
3. 学会等名 第9回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 小島裕大、永石宇司、渡部太郎、津川直也、Jose Nisha、山田大貴、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 生体イメージングを用いた炎症性腸疾患モデルにおける回盲部免疫応答の観察.
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Taro Watabe, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Verification of intestinal microflora-mediated mucosal homeostasis by immunoglobulin A.
3. 学会等名 The 11th International Gastrointestinal Consensus Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津川直也、永石宇司、渡部太郎、細谷明德、Jose, Nisha、小島裕大、安達貴弘、渡辺 守.
2. 発表標題 IgAによる腸内細菌叢制御と腸管粘膜防御の検証.
3. 学会等名 第14回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asako Chiba, Masato Kamei, Takashi Nagaishi, Keiichi Haga, Sachiko Miyake.
2. 発表標題 MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone colitis.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Yudai Kojima, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Verification of immunoglobulin A regulation of mucosal microflora and homeostasis.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Naoya Tsugawa, Yudai Kojima, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Analysis of ileocecal immune response in an experimental colitis model using intra-vital imaging.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Asako Chiba, Takashi Nagaishi, Sachiko Miyake.
2. 発表標題 MAIT cells exacerbate the disease course of oxazolone-induced colitis.
3. 学会等名 CD1-MR1 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoya Tsugawa, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Verification of immunoglobulin A regulation of microflora and protection of intestinal mucosa.
3. 学会等名 United European Gastroenterology Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安健博、永石宇司、渡部太郎、成瀬妙子、渡辺守、木村彰方.
2. 発表標題 炎症性腸疾患の病態形成におけるMKL1の役割.
3. 学会等名 第26回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部太郎、永石宇司、津川直也、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 IgA欠損による腸内細菌叢制御の破綻と回腸粘膜傷害の誘発.
3. 学会等名 第55回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津川直也、永石宇司、渡部太郎、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守
2. 発表標題 免疫グロブリンAによる腸内細菌叢調節と腸管粘膜防御の再検証.
3. 学会等名 第54回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部太郎、永石宇司、津川直也、Jose, Nisha、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 回腸粘膜における防御機構としてのIgAの重要性.
3. 学会等名 第45回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永石宇司、渡部太郎、細谷明德、Jose, Nisha、津川直也、小島裕大、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 生体イメージングを応用したIBDモデルにおける腸管粘膜免疫応答の解析.
3. 学会等名 第45回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Naoya Tsugawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Deficiency of IgA induces microflora alteration and ileal inflammation.
3. 学会等名 International Congress of Mucosal Immunology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akinori Hosoya, Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Naoya Tsugawa, Nisha Jose, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 Verification of immunoglobulin A protection of intestinal mucosa from microflora.
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of Asian Organization of Crohn's & Colitis (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Nisha Jose, Akinori Hosoya, Yudai Kojima, Naoya Tsugawa, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 IgA deficiency induces spontaneous inflammation in the ileum.
3. 学会等名 Federation of Clinical Immunology Societies 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taro Watabe, Takashi Nagaishi, Akinori Hosoya, Nisha Jose, Arisa Tokai, Yudai Kojima, Takahiro Adachi, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 The lack of secreted IgA spontaneously induces the mucosal inflammation specifically in the ileum.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀井将人、千葉麻子、永石宇司、芳賀慶一、三宅幸子.
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎モデルマウスにおけるMAIT細胞の関与.
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部太郎、永石宇司、Jose Nisha、東海有沙、細谷明德、小島裕大、安達貴弘、渡辺守.
2. 発表標題 IgA欠損による回腸粘膜傷害の誘発.
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nagaishi T and Watanabe M	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer, New York	5. 総ページ数 pp.141-148
3. 書名 Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: from Epidemiology and Immunology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 炎症性腸疾患の治療方法およびそれに用いるための医薬組成物	発明者 永石宇司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-554239	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 炎症性腸疾患の治療方法およびそれに用いるための医薬組成物	発明者 永石宇司、渡辺守、 久場敬司	権利者 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/43034	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	永石 宇司  (NAGAISHI Takashi)  (60447464)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授   (12602)	
研究 分担者	渡辺 守  (WATANABE Mamoru)  (10175127)	東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授   (12602)	